

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 janvier 2006 (19.01.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/005853 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001528

(22) Date de dépôt international : 17 juin 2005 (17.06.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0406617 17 juin 2004 (17.06.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SIDEM PHARMA** [LU/LU]; 63, rue de Rollingergrund, L-2441 LUXEMBOURG (LU).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **COHEN, Avraham** [IL/IL]; 16/5 Fishman Maïmom Street, TEL AVIV (IL). **SCHUTZE, François** [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860 SAINT-NOM-LA-BRETECHE (FR). **CHARBIT, Suzy** [FR/FR]; Bât. 7, 25, Square Edison, F-94000 CRETEIL (FR). **MARTINET, Frédéric** [FR/FR]; 112, rue de Réaumur, F-75002 PARIS (FR). **FICHEUX, Hervé** [FR/FR]; 26bis, boulevard de Strasbourg, F-94130 NOGENT-SUR-MARNE (FR). **HOME-RIN, Michel** [FR/FR]; 9, Villa des Roseraies, F-91080 COURCOURONNES (FR).

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

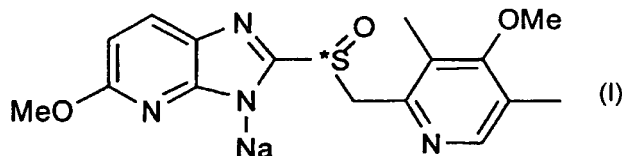
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: S-TENATOPRAZOLE SODIUM MONOHYDRATE SALT AND THE USE THEREOF IN THE FORM OF A PROTON PUMP INHIBITOR

(54) Titre : SEL DE SODIUM MONOHYDRATE DU S-TENATOPRAZOLE ET APPLICATION EN TANT QU'INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS



(57) Abstract: The invention relates to a tenatoprazole sodium monohydrate salt of formula (I) and to the therapeutic use thereof for treating digestive pathologies.

(57) Abrégé : L'invention concerne le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole, représenté par la formule : Application en thérapeutique pour le traitement des pathologies digestives.

WO 2006/005853 A1

SEL DE SODIUM MONOHYDRATE DU S-TENATOPRAZOLE ET APPLICATION
EN TANT QU'INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS

La présente invention concerne un sel de ténatoprazole, et plus particulièrement un sel monohydraté de l'énantiomère
5 (-) du ténatoprazole, ou S-ténatoprazole, un procédé pour sa préparation, ainsi que son application en thérapeutique humaine ou vétérinaire, notamment comme inhibiteur de la pompe à protons pour le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

10 Divers dérivés de sulfoxydes, et notamment des pyridinyl-méthyl-sulfinyl benzimidazoles, ont été décrits dans la littérature pour leurs propriétés thérapeutiques permettant d'envisager leur utilisation comme médicaments présentant des propriétés inhibitrices de la pompe à protons, c'est-à-dire
15 des médicaments qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

L'oméprazole, ou 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole décrit dans le
20 brevet EP 005.129, est un des premiers dérivés connus de la série des inhibiteurs de la pompe à protons, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres dérivés connus des pyridinyl-méthyl-
25 sulfinyl-benzimidazoles à structure similaire, on peut citer par exemple le rabéprazole, le pantoprazole, et le lansoprazole.

Le ténatoprazole, ou 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, décrit
30 dans le brevet EP 254.588, fait aussi partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, et il peut être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Ces sulfoxydes présentent une asymétrie au niveau de
35 l'atome de soufre et peuvent donc se présenter sous forme de

mélange racémique de deux énantiomères, ou sous forme de l'un ou l'autre des énantiomères. Ces énantiomères peuvent classiquement être utilisés sous forme de sels, tels que les sels de magnésium, de potassium ou de sodium, qui sont
5 généralement plus faciles à mettre en oeuvre que les bases.

Le brevet EP 652.872 décrit le sel de magnésium de l'ésoméprazole, énantiomère (-) de l'oméprazole, ainsi qu'un procédé de préparation, séparation des diastéréo-isomères et solvolysé dans une solution alcaline. La préparation énantio-
10 sélective de l'énantiomère (-) de l'oméprazole ou de ses sels de sodium, par oxydation du sulfure correspondant par un hydroperoxyde en présence d'un complexe de titane et d'un ligand chiral est décrite dans le brevet US 5.948.789. Le procédé décrit dans ce brevet permet d'obtenir un mélange
15 enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+), selon le ligand utilisé.

Diverses formulations ont été proposées en vue d'améliorer les propriétés ou l'activité des inhibiteurs de la pompe à protons. Par exemple, la demande WO 01.28558 décrit une formulation liquide stable à base d'oméprazole, qui est obtenue en
20 formant *in situ* les sels de sodium ou de potassium en solution dans le polyéthylène glycol, par action d'un hydroxyde sur l'oméprazole. Le médicament ainsi formulé est susceptible d'être utilisé dans les indications usuelles des inhibiteurs
25 de la pompe à protons.

Des travaux récents ont montré que, contrairement à tous les autres inhibiteurs de la pompe à protons tels que, par exemple, l'oméprazole ou le lansoprazole, et de manière inattendue, le ténatoprazole possède une durée d'action
30 nettement prolongée, résultant d'une demi-vie plasmatique environ 7 fois supérieure. Ainsi, les données médicales recueillies montrent que le ténatoprazole apporte un niveau de soulagement des symptômes et de cicatrisation des lésions gastriques supérieur à celui des autres médicaments appar-
35 tenant à la même classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet alors son utilisation efficace

dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, comme indiqué ci-dessus. De plus, il a été montré que chacun des deux énantiomères (+) et (-), ou R et S
5 respectivement, contribue de manière différente aux propriétés du ténatoprazole et que le S-ténatoprazole a des propriétés pharmacocinétiques significativement différentes de celles du racémique et de l'autre énantiomère. Le S-ténatoprazole est décrit dans la demande de brevet français 2.848.555 publiée le
10 18/06/2004.

Les travaux effectués par la demanderesse ont permis de montrer que le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole présente des propriétés inattendues qui le distinguent du S-ténatoprazole lui même, et des autres inhibiteurs de la pompe
15 à protons, et plus particulièrement une excellente solubilité facilitant les modalités de mise en forme pharmaceutique et améliorant significativement l'absorption et l'efficacité thérapeutique du médicament le contenant.

La présente invention a donc pour objet le sel de sodium
20 monohydraté du S-ténatoprazole, et son utilisation en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

Un autre objet de la présente invention est une solution concentrée de sel de S-ténatoprazole, et plus particulièrement une solution aqueuse dont la concentration en sel de sodium
25 monohydraté de S-ténatoprazole est supérieure ou égale à 50 g/l, et de préférence supérieure ou égale à 100 g/l.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, substantiellement exempt de l'énantiomère (+)
30 ou R-ténatoprazole, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de pathologies digestives où une
35 inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée pour le traitement des symptômes et lésions du

reflux gastro-œsophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que pour le traitement de ces maladies chez des patients polymédicamentés.

5 L'invention a aussi pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament procurant une amélioration significative de la cicatrisation ainsi qu'une augmentation de la vitesse de normalisation des modifications histologiques des lésions
10 gastriques et oesophagiennes chez l'animal ou l'homme, et par conséquent une forte diminution des récurrences.

L'invention a encore pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament ayant des propriétés pharmacocinétiques améliorées
15 permettant une posologie d'une seule prise de médicament par jour dans les indications pertinentes, comme indiqué ci-après, en particulier pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans le traitement des ulcères duodénaux, qui nécessitent deux prises, matin et soir, avec les autres inhibiteurs de pompe à
20 protons.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation énantiosélective du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, procurant le sel de l'énantiomère (-) avec une bonne pureté et un rendement satisfaisant.

25 Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, peut être préparé par oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle substitué et B un noyau
30 imidazo-pyridyle,

au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chiral dans un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, conformément au procédé de préparation décrit dans la demande de brevet
35 FR 2.863.611, suivie d'une salification par l'hydroxyde de sodium.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, le groupe pyridyle A est un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle et B représente un groupe 5-méthoxy-imidazo[4,5-b]pyridyle.

L'oxydant utilisé est de préférence un peroxyde, et par exemple l'eau oxygénée. Suivant une forme avantageuse de réalisation, on utilise de préférence une eau oxygénée à concentration élevée, par exemple supérieure à 30%.

Le catalyseur peut être choisi parmi les catalyseurs tels qu'un complexe d'oxo-vanadium V et plus préférentiellement l'acétylacétonate de vanadium. De tels catalyseurs sont disponibles dans le commerce.

Un ligand tel qu'une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral est utilisé de préférence en combinaison avec le catalyseur. Le choix du ligand permet d'orienter sélectivement la réaction vers l'énantiomère voulu. Ainsi, l'utilisation du 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol permet d'orienter sélectivement la réaction d'oxydation de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine, pour obtenir sélectivement le S-ténatoprazole.

La réaction est effectuée dans un solvant, et de préférence dans un mélange de solvants, en milieu neutre ou faiblement basique, en choisissant un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, choisis dans le groupe constitué par le méthanol, le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane, l'acétonitrile, l'acétone et la N-méthylpyrrolidone ou le toluène, isolément ou en mélange. La base utilisée le cas échéant peut être une amine tertiaire telle que la pyridine, la di-isopropyléthylamine ou la triéthylamine. La création d'oxydation est réalisée aisément à froid ou à température ambiante.

Il est tout particulièrement avantageux d'utiliser le catalyseur à base de vanadium et le ligand en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans un

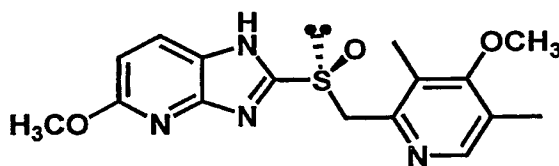
solvant chloré tel que le dichlorométhane, et de réunir les deux solutions, puis de faire agir l'oxydant.

Plus particulièrement, l'oxydation du sulfure de formule (I) permet d'obtenir l'énantiomère (-), c'est-à-dire le S-ténatoprazole, dans d'excellentes conditions de pureté et de rendement en utilisant un catalyseur à base de vanadium associé à un ligand constitué par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol en solution dans l'acétonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans le dichlorométhane. Dans les conditions opératoires, le ligand forme avec le catalyseur métallique un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

La réaction d'oxydation s'effectue aisément à froid ou à température ambiante, de préférence à une température comprise entre 0 et 10°C pour favoriser l'énantiosélectivité.

Le sulfure de formule (I) ci-dessus utilisé comme produit de départ est un produit connu qui peut être préparé par diverses méthodes décrites dans la littérature, et par exemple par les méthodes décrites dans les brevets EP 254.588 et EP 103.553.

On obtient ainsi le S-ténatoprazole, c'est-à-dire l'énantiomère lévogyre du ténaprazole, qui peut être représenté par la formule développée suivante :



25

L'énantiomère (-) du ténaprazole, ou S-ténatoprazole, correspond à la (-)-5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, ou (-)-ténatoprazole. Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles. Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre

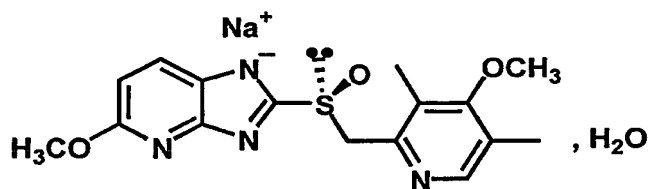
30

dans le diméthylformamide et dans l'acétonitrile, et son point de fusion est de 130°C (décomposition).

Suivant une variante, le S-ténatoprazole peut être obtenu sous forme optiquement pure à partir du mélange racémique, par des techniques bien connues, en utilisant une méthode de séparation appropriée, par exemple par chromatographie préparative sur colonne, comme la chromatographie chirale ou HPLC. Le principe de la méthode de chromatographie chirale repose sur la différence d'affinité existant entre chacun des énantiomères et le sélecteur chiral de la phase stationnaire.

Le mélange racémique utilisable comme matière de départ peut être obtenu par les procédés connus, par exemple suivant le procédé décrit au brevet EP 254.588. Ainsi, il peut être préparé en traitant par un agent oxydant, tel qu'un acide perbenzoïque, le sulfure correspondant provenant de la condensation d'un thiol et d'une pyridine. La réaction se fait de préférence en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol, à chaud. Le mélange racémique ainsi obtenu peut être résolu par chromatographie HPLC comme indiqué ci-dessus.

Le S-ténatoprazole obtenu suivant l'une ou l'autre des méthodes ci-dessus est ensuite salifié pour obtenir le sel de formule (II) suivante :



25

Dans la formule ci-dessus, l'atome de sodium peut être fixé sur le deuxième azote du noyau imidazopyridyle à proximité du groupe sulfoxyde, les deux isomères étant en équilibre.

La salification est réalisée par action d'hydroxyde de sodium, sur le S-ténatoprazole, à une température comprise entre 50 et 70°C, de préférence à environ 60°C, dans un

solvant tel que l'eau, le chloroforme, le DMSO ou un solvant protique, par exemple le méthanol ou l'éthanol, puis en faisant précipiter le sel obtenu après élimination du solvant. La réaction est réalisée de préférence sous atmosphère inerte
5 (azote ou argon).

On fait précipiter le sel de manière classique en utilisant un solvant miscible à l'eau et dans lequel le sel est peu soluble, par exemple une cétone telle que l'acétone et la méthyl éthyl cétone. Le sel monohydraté peut être identifié
10 par ses caractéristiques physico-chimiques, comme indiqué plus loin.

Le sel du ténatoprazole racémique peut être préparé par la même méthode afin d'effectuer des essais comparatifs, notamment de solubilité, avec le sel de sodium de l'énantio-
15 mère.

Les mesures d'analyse thermique et diffraction des rayons X ont permis de caractériser la structure du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, et ont montré l'existence du monohydrate du sel de sodium du S-ténatoprazole qui se
20 différencie significativement des autres formes telles que la forme anhydre, la forme amorphe et les solvates.

Ainsi, d'autres phases cristallisées du sel de sodium peuvent être produites en modifiant les conditions de cristallisation (température, mode d'isolement) et les solvants
25 (modulation de la polarité). Par exemple, l'utilisation de dioxanne aboutit à la formation d'un solvate du sel de sodium de l'isomère parfaitement cristallisé et caractérisé. La présence de dioxanne dans la maille cristalline semble toutefois inadaptée à l'usage pharmaceutique.

30 La forme amorphe, dont la préparation est décrite dans l'Exemple 6 ci-après, est non cristallisée, instable et difficilement utilisable dans les compositions pharmaceutiques.

Une autre phase cristallisée qui peut être obtenue est le
35 sel de sodium anhydre, décrit dans l'Exemple 4 ci-après. Cependant, l'étude en DVS (Dynamic Vapor Sorption) a montré le

caractère instable de ce polymorphe dans des conditions usuelles d'humidité relative, entraînant une déliquescence du produit. En raison de ce caractère d'instabilité, ce polymorphe n'est pas adapté à un usage pharmaceutique, en particulier dans des formulations usuelles.

Le profil thermogravimétrique du sel de sodium montre qu'une fraction variable d'eau (comprise entre 1 et 4%) se désorbe à basse température (de 30°C à 50°C) et constitue une fraction d'eau labile et réversible. La déshydratation d'une molécule d'eau est observée vers 130°C (environ 5% de perte en masse). Le sel de sodium monohydraté a également été caractérisé par DVS (Dynamic Vapor Sorption).

Comme indiqué plus haut, le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole présente une excellente solubilité dans l'eau et les principaux solvants. Ainsi la solubilité dans l'eau est de l'ordre de 140 à 150 g/l à 25°C, et de 240 à 290 g/l à 45°C, qui est considérablement plus élevée que celle du sel de sodium du ténatoprazole racémique (env. 18 à 19 g/l), tandis que celles du ténatoprazole racémique et du S-ténatoprazole sont inférieures à 1 g/l.

Ce résultat est tout à fait inattendu par comparaison avec la solubilité des autres inhibiteurs de la pompe à protons bien connus.

Ainsi, le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet de préparer des solutions très concentrées en principe actif médicamenteux, de concentration supérieure à 50 g/l, et de préférence supérieure à 100 g/l. A titre comparatif, le sel de sodium du racémique ne permet pas d'obtenir des concentrations supérieures à 19 g/l à température ambiante.

Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole présente de bonnes caractéristiques de stabilité dans des conditions normales de température, de pression et d'hygrométrie. Suivant les conditions d'environnement et de conservation, le rapport stoechiométrique entre le sel de sodium et l'eau peut évoluer et être compris entre 1 et 2. Ainsi, des teneurs en eau correspondant aux formes sesquihydratées et dihydratées

peuvent être détectées. Toutefois, ce phénomène est réversible. La présente demande concerne à la fois le sel de sodium monohydraté et les sels de sodium sesquihydratés et dihydratés du S-ténatoprazole.

5 Une étude chez le chien, a montré que l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet d'obtenir une biodisponibilité très supérieure à celle obtenue avec le S-ténatoprazole, c'est à dire une concentration plus élevée (C max) ainsi qu'une exposition mesurée par l'aire sous courbe
10 des concentrations en fonction du temps (AUC t) plus élevée pour une même dose. De plus, la libération plus rapide (Tmax 1,3 heure pour le sel de sodium monohydraté contre 2,5 heures pour le S-ténatoprazole) permet d'atteindre bien plus rapidement des concentrations thérapeutiques, et donc d'améliorer le
15 délai d'action du médicament, favorisant ainsi les possibilités de traitement à la demande.

Ces résultats sont regroupés au tableau ci-dessous comparant le sel de sodium monohydraté (sel) au S-ténatoprazole de base (acide libre).

20

dose	T max h	C max ng.ml ⁻¹	AUC t ng.h.ml ⁻¹
100 mg/kg (sel)	1,3	183 021	822 785
100 mg/kg (acide libre)	2,5	104 751	434 017

L'amélioration permet de diminuer la dose administrée d'un facteur compris entre 1,5 et 2 pour une exposition
similaire. Il en résulte que pour une même dose de principe
25 actif, l'efficacité thérapeutique est doublée par l'utilisation du sel de sodium monohydraté selon la présente invention.

Une étude pharmacocinétique sur le chien (n=6) sur 4 semaines, comparant les effets du ténatoprazole racémique et du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole a mis en
30 évidence les propriétés originales de ce dernier.

Les résultats sont regroupés au tableau ci-dessous.

dose	T max h	C max ng.ml ⁻¹	AUC t ng.h.ml ⁻¹
5 mg/kg (sel)	0,5	15 648	42 208
25 mg/kg (sel)	0,5	77 548	148 633
50 mg/kg (sel)	0,7	125 883	323 942
50 mg/kg Ténatoprazole racémique	1,5	50 179	155 592

Dans ce tableau, les abréviations ont les significations usuelles c'est-à-dire que Cmax est la concentration plasmatique maximale, Tmax est le temps (durée) pour lequel la concentration plasmatique maximale est observée, AUCt est l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique.

Ces résultats sont mesurés au 28^{ème} jour d'administration.

Dans cette étude, le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole, aux doses de 5 mg/kg de poids, 25 mg/kg et 50 mg/kg, et le ténatoprazole racémique à la dose de 50 mg/kg, sont administrés sous forme de poudre en gélule.

Ces résultats montrent que le sel de sodium monohydraté a une action plus rapide (Tmax plus court) que le racémique quelle que soit la dose utilisée, et procure une valeur de l'AUC et du Cmax deux fois plus importante pour la même dose.

Ces résultats ont été confirmés par une étude clinique chez l'homme (n=6), au cours de laquelle on a successivement administré à des patients une dose unique constituée par : a) des gélules de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole sous forme gastrorésistante suivant une technique classique, b) le même sel de sodium monohydraté conditionné en poudre (non gastroprotégée), et c) du ténatoprazole racémique non salifié, également en gélules contenant une poudre non gastroprotégée.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-après.

Formulation	Cmax ng.ml ⁻¹	AUCinf ng.h.ml ⁻¹	T1/2 h
a)	5340	50844	7,81
b)	3199	31223	8,36
c)	2488	21058	7,29

AUC_{inf} est l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique calculée de l'administration jusqu'à l'infini, avec extrapolation de la phase terminale, et T_{1/2} est la demi-vie plasmatique.

On constate donc que le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole, même non gastroprotégé, apporte une amélioration significative des paramètres.

Ces résultats confirment ceux des études chez l'animal et démontrent que le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet d'augmenter l'exposition (AUC) d'environ 50% par rapport au ténatoprazole racémique. Il en est de même pour la concentration maximale (Cmax).

Ainsi, le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole non seulement possède des propriétés pharmacocinétiques différentes, mais permet de diminuer la dose d'environ un tiers pour une efficacité comparable.

Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-après, peut être administré sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. En particulier, l'excellente solubilité du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet de l'administrer par voie intraveineuse et d'assurer ainsi une biodisponibilité maximale du médicament.

Les formulations usuelles de la technique pharmaceutique peuvent être utilisées, et par exemple des comprimés ou des gélules contenant le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale

contenant le sel de sodium du ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Suivant une forme avantageuse, on peut préparer des granulés gastrorésistants qui peuvent être insérés dans une gélule ou incorporés dans une formulation de comprimés. Les
5 granulés gastrorésistants peuvent être par exemple préparés en appliquant une couche de polymère adapté, tel qu'un polymère cellulosique ou méthacrylique, et par exemple l'Eudragit® sur un noyau neutre portant une couche contenant le principe
10 actif.

Suivant une autre forme particulièrement adaptée à la caractéristique de solubilité du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, le noyau est constitué d'un mélange de diluant, par exemple un diluant cellulosique, d'agent désinté-
15 grant, et de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole, ce noyau étant revêtu d'une pellicule gastrorésistante, par exemple en acétophtalate ou en méthacrylate.

L'agent désintégrant peut être un polymère cellulosique, tel qu'un polymère de carboxyméthyl cellulose, par exemple la
20 croscarmellose sodique. Le diluant utilisé est de préférence un excipient pour compression directe, qui évite le recours à une étape de granulation par voie humide. L'enrobage gastro-résistant peut être en Eudragit®.

Une telle formulation est conçue pour libérer le principe
25 actif en moins de 25 minutes environ à pH 6,8, c'est-à-dire dans le duodénum après passage dans l'estomac à pH plus acide.

Suivant une autre caractéristique, le sel de sodium monohydraté présente une relative stabilité en milieu acide, qui le distingue des autres inhibiteurs de la pompe à proton.
30 Cette propriété permet d'utiliser le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole dans des formulations sans enveloppe gastrorésistante, selon le mode de traitement souhaité. De telles formulations présentent une pharmacocinétique optimisée et procurent un compromis idéal entre la libération du
35 principe actif, son action immédiate et sa relativement faible dégradation dans l'estomac. Elles permettent ainsi de mettre à

la disposition du praticien une alternative aux formulations gastrorésistantes décrites plus haut.

Le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole peut être utilisé dans la fabrication de médicaments pour le traitement
5 de pathologies digestives, en particulier celles où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée, pour le traitement des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

10 La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 10 et 80 mg, plus préférentiellement entre 15 et 40 mg, de principe actif par jour.

15 L'excellente solubilité du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet d'assurer une meilleure absorption du principe actif, et donc une meilleure biodisponibilité.

En particulier, la biodisponibilité du principe actif dans une forme pour administration par voie orale, telle que
20 comprimé ou gélule, est proche de celle obtenue par administration par voie intraveineuse, ce qui induit une grande efficacité du produit.

La préparation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole est décrite ci-après, ainsi que ses propriétés
25 originales, afin d'illustrer la présente invention, sans en limiter la portée.

Exemple 1

Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 5 L, on introduit 3 L de dichloro-
30 méthane puis 360 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl)méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

Dans un ballon de 2 L, on introduit successivement 700 mL d'acétonitrile, 5,22 g de 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-
35 méthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol, puis 2,90 g de

vanadyl acétylacétonate. Le mélange est agité à l'air, à température ambiante. Après 30 min d'agitation cette solution est additionnée à la précédente.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 135 mL d'eau oxygénée à 30% pendant 20 h à température ambiante. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 283 g de l'énantiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 80% (rendement 75%). On effectue deux recristallisations successives dans un mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énantiomère avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

T_F : 127,5°C

$[\alpha]_D$: -182 (c 0,1, DMF)

Spectre UV (méthanol-eau): λ_{max} : 272 nm (ϵ = 6180), 315 nm (ϵ = 24877).

Infra-rouge (KBr) : 3006, 1581, 1436, 1364, 1262 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (KOH, référence: 3-(triméthylsilyl)-1-propanesulfonate de sodium) δ (ppm) : 13,2 ; 15,0 ; 56,6 ; 60,8 ; 62,6 ; 107,2 ; 129,5 ; 130,4 ; 131,9 ; 135,1 ; 150,5 ; 151,4 ; 156,9 ; 160,7 ; 163,0 ; 166,6.

RMN 1H (DMSO d_6 , référence : TMS) δ (ppm) : 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,80 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, H), 13,92 (s, 1H).

25

Exemple 2

Préparation du sel de sodium monohydraté du S-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 50 ml équipé d'un agitateur, d'une sonde de température et d'un réfrigérant, on introduit 1,0 g de S-(-)-ténatoprazole obtenu comme indiqué dans l'Exemple 1, on ajoute 1,0 ml d'eau puis 0,6 ml d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse (5 M) à température ambiante, en procédant sous agitation lente.

Le mélange réactionnel est porté à 60°C et maintenu sous agitation pendant 2,5 heures. On obtient un liquide huileux

qui est refroidi à température ambiante, puis le solvant est éliminé sous pression réduite à 40°C dans un évaporateur rotatif. Après addition de 6 ml d'acétone et agitation, le produit de couleur jaune pâle précipite et est recueilli par
5 filtration sur verre fritté puis rincé avec 2,0 ml d'acétone ou de diéthyl éther.

Après séchage à 40°C sous pression réduite pendant 20 h, on obtient 1,1 g de sel de sodium monohydraté du S-ténato-
prazole avec un rendement supérieur à 90%.

10 La caractérisation du sel de sodium monohydraté a été faite par analyse thermique et par diffraction X.

Point de fusion T_f : 235°C (méthode des capillaires ; appareil Büchi B545)

Teneur en eau 5,8% (Karl Fischer)

15 Excès énantiomérique : supérieur à 99% (chromatographie chirale)

RMN ^1H (DMSO d_6 , référence : TMS) δ (ppm) : 8.23 (1H, s) ; 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) ; 6.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) ; 4.73 (1H, d, $J = 12.9$ Hz) ; 4.37 (1H, d, $J = 12.9$ Hz) ; 3.82 (3H, s) ; 3.70
20 (3H, s) ; 2.22 (3H, s) ; 2.21 (3H, s).

Analyse thermogravimétrique :

L'analyse thermogravimétrique est réalisée au moyen d'une thermobalance Netzsch SCA 409 PC/PG. Les mesures sont effectuées dans un creuset en aluminium, entre 20 et 150°C avec une
25 vitesse d'échauffement de 2°/min sous atmosphère d'azote.

Le profil thermogravimétrique fait apparaître trois étapes successives :

- entre 10 et 40°C : évaporation, perte de 1,35% d'eau
- entre 90 et 130°C : déshydratation, perte de 4,65%
30 (désorption d'une molécule d'eau)
- entre 160 et 230°C : dégradation, perte de 9,42%.

Diagramme de diffraction RX :

L'analyse a été faite au moyen d'un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode en cuivre, tension 40 kV, intensité
35 30 mA, température ambiante, domaine de mesures de 3 à 30°,

incrémentation entre chaque mesure 0,04°, temps de mesure par pas 4 s).

Le tableau des valeurs mesurées est indiqué ci-après :

Sel de sodium monohydraté du S-Ténatoprazole			
Angle 2-Theta °	valeur d (Angstrom)	Intensité (Coups)	Intensité (%)
5,965	14,80418	508	2,9
6,585	13,41257	17768	100
10,389	8,50818	446	2,5
12,891	6,8615	1352	7,6
13,264	6,66969	670	3,8
15,341	5,77085	676	3,8
17,294	5,12337	507	2,9
19,247	4,60779	444	2,5
19,896	4,45871	1763	9,9
20,925	4,24174	740	4,2
21,6	4,11076	627	3,5
21,824	4,06909	609	3,4
22,316	3,98048	484	2,7
22,885	3,88278	1106	6,2
23,457	3,78939	2731	15,4
25,479	3,49302	637	3,6
26,151	3,40479	864	4,9
26,636	3,34392	709	4
27,506	3,2401	380	2,1
28,32	3,14875	396	2,2
28,526	3,12648	467	2,6
29,708	3,00467	570	3,2

5

Le sel de sodium monohydraté a également été caractérisé par DVS (Dynamic Vapor Sorption).

Les enregistrements sont réalisés sur un appareil SMS (Surface Measurement System) ayant les caractéristiques
10 suivantes :

- capacité maximum : 1,5 g
- sensibilité : 0,1 µg
- plage de température : 5 - 48°C
- plage d'humidité : 0 - 98% HR
- 15 - précision : 1% HR

Cette technique permet de déterminer l'aptitude d'un produit à s'hydrater, se déshydrater, se solvater et se désolvater en mesurant la prise ou la perte de masse en

fonction de l'atmosphère contrôlée en teneur d'eau ou de solvant à une température moyenne.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après :

Humidité résiduelle %	Prise en eau (p/p%)	
	Absorption	Désorption
20	3.75	4.40
40	4.45	4.52
60	4.62	4.63
80	4.71	4.71

5 Ces résultats montrent que la stoechiométrie de la phase monohydratée est maintenue de 20 à 80% d'humidité relative sans apparition de phénomène de déliquescence, contrairement à la phase anhydre (voir Exemple 3). Ceci montre l'excellente stabilité du sel de sodium monohydraté en présence d'humidité.

10 Dans des conditions de forte humidité relative, supérieure à 80%, la stoechiométrie du sel de sodium du S-ténatoprazole peut évoluer, le nombre de molécules d'eau pouvant être compris entre 1 et 2. Cette forme, qui entre également dans le cadre de la présente invention, présente un diagramme
15 de diffraction X analogue à celui présenté ci-dessus :

Sel de sodium monohydraté du S-Tenatoprazole + Seconde hydratation partielle			
Angle 2-Theta °	valeur d (Angstrom)	Intensité (Coups)	Intensité (%)
5,921	14,91531	497	3
6,586	13,40893	16710	100
12,867	6,87461	1252	7,5
13,275	6,6642	675	4
17,269	5,13084	501	3
19,203	4,61808	590	3,5
19,941	4,44894	1967	11,8
20,999	4,22702	946	5,7
23,509	3,78109	1685	10,1
25,511	3,48876	457	2,7
26,262	3,39065	650	3,9
26,727	3,33264	729	4,4
27,544	3,23569	707	4,2
28,602	3,11837	471	2,8
29,765	2,99907	675	4

Exemple 3**Préparation du sel de sodium monohydraté
du S-(-)-ténatoprazole**

Suivant une variante du procédé de l'Exemple 2, on
5 prépare le sel de sodium monohydraté en procédant comme
indiqué ci-après.

Dans un ballon tricol de 250 ml muni d'un agitateur, d'un
réfrigérant et d'une sonde de température, on charge 25 ml de
chloroforme. On ajoute 10 g de S-Tenatoprazole obtenu comme
10 indiqué dans l'Exemple 1, et on maintient sous agitation
jusqu'à solubilisation dans le chloroforme. On refroidit sur
bain eau / glace à 4-5°C, puis on ajoute 150 ml d'acétone et
on maintient à 4-5°C.

On ajoute sous agitation 3.85 g de lessive de soude (30%)
15 en maintenant la température à 4-5°C, puis on laisse le milieu
réactionnel revenir à température ambiante (20-25°C) en
maintenant le milieu sous agitation pendant 16 heures. On
observe un début de précipitation après une heure de contact.

Le milieu réactionnel est refroidi à une température de
20 4-5°C sur bain de glace et maintenu sous agitation pendant 4
heures. Après filtration du milieu réactionnel sur verre
fritté, on recueille une poudre qui est rincée avec 15 ml
d'acétone préalablement glacé. Après séchage dans une étuve
sous vide à 60°C une nuit, on obtient environ 10 g de produit
25 sous forme de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole
avec un rendement supérieur à 90%.

Les caractéristiques du sel sont identiques à celles de
l'Exemple 2.

30

Exemple comparatif 4**Préparation du sel de sodium anhydre
du S-(-)-ténatoprazole**

A partir du S-(-)-ténatoprazole de l'Exemple 1, et en
procédant comme décrit dans l'Exemple 2, on fait réagir
35 l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sur le S-ténatopra-

zole à 60°C pour obtenir un liquide huileux qui est repris dans l'acétone après élimination de l'eau sous pression réduite, puis rincé et séché. Le produit obtenu est mis en suspension dans un mélange méthanol / acétonitrile (25/75) à 50°C, puis on refroidit à 5°C pour former un précipité blanc qui est recueilli par filtration, en opérant à l'abri de l'humidité.

Rendement de cristallisation : 85%.

Le diagramme de diffraction RX, effectué sur un équipement de type Brüker D5000 (anticathode Cuivre, 40V 30mA), procure les résultats suivants :

Angle (°) 2-Theta	valeur de d	Intensité
6,6	13,3	100
9,5	9,3	1
14,3	6,2	2
15,1	5,9	2
15,9	5,6	2
17,4	5,1	1
18,3	4,8	2
19,9	4,5	8
20,9	4,2	2
21,4	4,1	2
22,1	4,0	1
22,7	3,9	2
22,9	3,9	2
23,9	3,7	2
24,9	3,6	1
26,4	3,4	2
27,2	3,3	2
27,6	3,2	1
29,5	3,0	2
30,5	2,9	1
36,3	2,5	1

Caractéristiques de DVS (les enregistrements sont effectués dans les mêmes conditions que dans l'Exemple 2) :

Humidité résiduelle %	Prise en eau (p/p%)	
	Absorption	Désorption
0	0.00	3.41
20	0.12	12.09
40	0.25	16.45
60	0.65	19.14
80	24.86	24.86

On constate qu'au-delà de 60% d'humidité relative (humidité résiduelle) la phase anhydre devient déliquescente de manière irréversible, au contraire de la phase monohydratée.

5

Exemple comparatif 5

Préparation du solvate 1,4-dioxane / sel de sodium
du S-(-)-ténatoprazole

A partir du S-(-)-ténatoprazole de l'Exemple 1, on fait réagir l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sur le S-
10 ténatoprazole à 60°C suivant la méthode décrite dans l'Exemple 2, pour obtenir un liquide huileux qui est repris dans l'acétone après élimination de l'eau sous pression réduite, puis rincé et séché.

Le produit ainsi obtenu est mis en suspension dans un
15 volume suffisant de 1,4-dioxane à 25°C (1 g pour environ 100 ml de dioxane). On laisse concentrer lentement la suspension à température ambiante pendant 48 heures puis on filtre pour obtenir le solvate 1,4-dioxane / sel de sodium (1/1) sous forme de poudre blanche.

20 Analyse thermogravimétrique :

L'analyse thermogravimétrique est réalisée dans les conditions décrites dans l'Exemple 2.

Dans une première étape on observe une évaporation.

Dans une deuxième étape, de 70 à 100°C, se produit la
25 désolvatation du 1,4-dioxane. La perte de masse dans les 3ème et 4ème étapes justifie la stoechiométrie du solvate 1/1.

Diagramme de diffraction RX :

Le diagramme de diffraction RX est effectué sur un équipement de type Brüker D5000 (anticathode Cuivre, 40V
30 30mA). Les résultats sont indiqués ci-après.

Angle (°) 2-Theta	Valeur de d	Intensité
7,7	11,5	12
11,5	7,7	39
12,6	7,0	100
13,1	6,8	9
13,3	6,6	8
14,2	6,2	8
14,6	6,1	5
15,2	5,8	17
15,5	5,7	20
17,5	5,1	17
18,2	4,9	15
18,8	4,7	7
20,4	4,4	6
23,3	3,8	57
24,1	3,7	36
25,0	3,6	5
26,5	3,4	7
26,8	3,3	14
34,7	2,6	12
35,3	2,5	13
36,0	2,5	8

Exemple comparatif 6

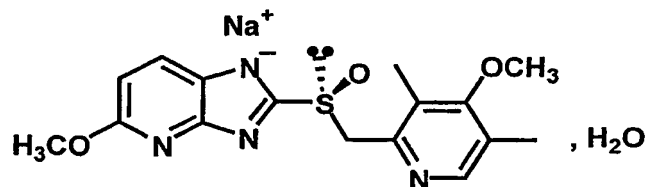
Préparation du sel de sodium amorphe du S-(-)-ténatoprazole

5 Dans un ballon de 50 ml contenant 1,0 g de S-(-)-ténatoprazole obtenu comme indiqué dans l'Exemple 1, on ajoute 1,0 ml d'eau puis 0,6 ml d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse (5 M) à température ambiante.

10 Le mélange réactionnel est porté à 60°C et maintenu sous agitation pendant 2,5 heures. On obtient un liquide huileux qui est refroidi à température ambiante, puis le solvant est éliminé sous pression réduite à 40°C. Après addition de 5 ml d'eau et agitation, le sel amorphe précipite et est recueilli par filtration. Le spectre de diffraction des rayons-X
15 effectué ne présente pas de bande de diffraction.

REVENDICATIONS

1. Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, représenté par la formule générale (II) ci-après :



2. Solution concentrée de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole, caractérisée en ce que la concentration en sel monohydraté est supérieure ou égale à 50 g/l.

10 3. Solution concentrée selon la revendication 2, caractérisée en ce que la concentration en sel monohydraté est supérieure ou égale à 100 g/l.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole selon la revendication 1, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de dose unitaire contenant 10 à 80 mg de principe actif.

20 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que la dose unitaire est comprise entre 15 et 40 mg.

7. L'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole substantiellement exempt de l'énantiomère (+) ou R-ténatoprazole, pour le traitement des pathologies digestives.

8. L'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

30 9. L'utilisation du sel de sodium du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des

pathologies digestives, du reflux gastro-œsophagien, et des hémorragies digestives, chez des patients polymédicamentés.

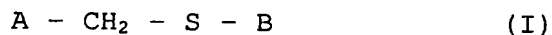
10. L'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament présentant
5 des propriétés pharmacocinétiques améliorées.

11. Procédé de préparation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, caractérisé en ce que l'on fait agir l'hydroxyde de sodium sur le S-ténatoprazole, à une température comprise entre 50 et 70°C, puis on fait précipiter le
10 sel obtenu après élimination du solvant.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la température réactionnelle est d'environ 60°C.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans un
15 solvant tel que l'eau, le chloroforme, le DMSO ou un solvant protique, par exemple le méthanol ou l'éthanol.

14. Procédé de préparation énantiosélective de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole,
caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une
20 oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle et B représente un groupe 5-méthoxy-imidazo[4,5-b]pyri-
25 dyle,

au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chiral dans un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, suivie d'une salification par l'hydroxyde de sodium, pour obtenir le sel de
30 sodium monohydraté du S-ténatoprazole.

15. Composition pour administration par voie orale du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un mélange de diluant, d'agent désintégrant, et de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole, ce noyau étant revêtu d'une pellicule gastrorésistante.
35

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que le diluant est un diluant cellulosique.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que le diluant est un excipient pour compression
5 directe.

18. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est un polymère cellulosique, tel qu'un polymère de carboxyméthyl cellulose.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée
10 en ce que l'agent désintégrant est la croscarmellose sodique.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/001528

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>KAKINOKI B ET AL: "General pharmacological properties of the New Proton Pump Inhibitor (+)-5-Methoxy-2-((4-Methoxy-3,5-dimethylpyrid-2-yl)methyl)sulfinyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine"</p> <p>METHODS AND FINDINGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY, PROUS, BARCELONA, ES,</p> <p>vol. 21, no. 3, 1999, pages 179-187,</p> <p>XP002979167</p> <p>ISSN: 0379-0355</p> <p>figure 1</p> <p>-----</p>	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/001528

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2848555	A1	18-06-2004	AU 2003300627 A1	29-07-2004
			CA 2509899 A1	22-07-2004
			EP 1572692 A1	14-09-2005
			WO 2004060891 A1	22-07-2004
			US 2005119298 A1	02-06-2005
WO 2004074285	A1	02-09-2004	CA 2512928 A1	02-09-2004
EP 0254588	A1	27-01-1988	AU 598564 B2	28-06-1990
			AU 7562887 A	28-01-1988
			GR 3003777 T3	16-03-1993
			JP 1917819 C	07-04-1995
			JP 6043426 B	08-06-1994
			JP 63146882 A	18-06-1988
			US 4808596 A	28-02-1989
			ZA 8705151 A	21-01-1988

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D471/04 A61K31/437 A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	FR 2 848 555 A1 (NEGMA GILD) 18 June 2004 (2004-06-18) claim 1	1-19
P,X	WO 2004/074285 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION; YAMASHITA, SETSUO; EBINA, KENGO) 2 September 2004 (2004-09-02) claim 1	1-19
Y	EP 0 254 588 A1 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) 27 January 1988 (1988-01-27) cited in the application claim 1; table 5	1-19
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 November 2005

Date of mailing of the international search report

30/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001528

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>KAKINOKI B ET AL: "General pharmacological properties of the New Proton Pump Inhibitor (+)-5-Methoxy-2-((4-Methoxy-3,5-dimethylpyrid-2-yl)methyl)sulfinyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine" METHODS AND FINDINGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY, PROUS, BARCELONA, ES, vol. 21, no. 3, 1999, pages 179-187, XP002979167 ISSN: 0379-0355 figure 1</p> <p>-----</p>	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/001528

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2848555	A1	18-06-2004	AU 2003300627 A1	29-07-2004
			CA 2509899 A1	22-07-2004
			EP 1572692 A1	14-09-2005
			WO 2004060891 A1	22-07-2004
			US 2005119298 A1	02-06-2005
WO 2004074285	A1	02-09-2004	CA 2512928 A1	02-09-2004
EP 0254588	A1	27-01-1988	AU 598564 B2	28-06-1990
			AU 7562887 A	28-01-1988
			GR 3003777 T3	16-03-1993
			JP 1917819 C	07-04-1995
			JP 6043426 B	08-06-1994
			JP 63146882 A	18-06-1988
			US 4808596 A	28-02-1989
			ZA 8705151 A	21-01-1988

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2005/001528

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE C07D471/04 A61K31/437 A61P1/04		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	FR 2 848 555 A1 (NEGMA GILD) 18 juin 2004 (2004-06-18) revendication 1	1-19
P,X	WO 2004/074285 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION; YAMASHITA, SETSUO; EBINA, KENGO) 2 septembre 2004 (2004-09-02) revendication 1	1-19
Y	EP 0 254 588 A1 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) 27 janvier 1988 (1988-01-27) cité dans la demande revendication 1; tableau 5	1-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
* A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent * E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date * L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) * O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens * P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée * T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention * X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément * Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier * &* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 17 novembre 2005		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 30/11/2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3015		Fonctionnaire autorisé Baston, E

1